

研究

乳腺細胞診における underdiagnosis/overdiagnosis になりやすい例の鑑別診断

富澤一与¹⁾、星川里美¹⁾、丸山輝将¹⁾、細井京子¹⁾、萩原勉¹⁾、伊藤秀明¹⁾

¹⁾前橋赤十字病院 病理部

Differential diagnosis of breast tumor cytology in overdiagnosis and underdiagnosis

要旨

乳腺細胞診では、小型で核異型に乏しい癌が少なからず存在するため、過少診断 (underdiagnosis) に陥ったり、逆に良性疾患でもしばしば異型を示す細胞が見られるため、これを悪性病変として過剰診断 (overdiagnosis) することがある。一般的な良悪判定基準では診断を誤りやすい病変では、細胞所見からいくつかの組織型を推定し、細胞像と組織像を対比することにより鑑別が容易となる。

Tomizawa Kazuyo et al: ISSN 1343-2311 Nisseki Kensa 40: 31-41, 2006 (2006.11.13 受理)

KEYWORDS

Breast-cytology-Differential diagnosis

【はじめに】

乳腺細胞診は、新鮮材料と云う事に加えて、乳腺腫瘍の特徴として疾患が多く病変も多彩であることから、しばしば診断が難しい症例に遭遇する。特に、悪性でも異型の乏しい癌 (underdiagnosis になりやすい) や、一見異型がめだち悪性と紛らわしい良性病変 (overdiagnosis になりやすい) が少なくない。今回、そのような代表的な乳腺疾患のうち underdiagnosis/overdiagnosis になりやすい症例、良性腫瘍では乳腺症型線維腺腫と乳腺症、悪性腫瘍では異型の乏しい乳頭腺管癌について鑑別診断を検討した。これらの病変は、一般的な良悪判定基準では鑑別が困難なため、組織型の推定をもとに診断する方法を試みた。

【症例 1】

33 歳、経産婦。右乳房 A 領域に 1.2cm 大の可動性良好な腫瘤を認め、一部に硬結を有する。画像所見では、マンモグラフィーは境

界明瞭、辺縁やや凹凸不整な腫瘤陰影で、内部はやや不均一である。エコーは腫瘤辺縁は不正で凹凸像を示し、内部エコーは不均一で、後方エコーを認める。(photo.1)

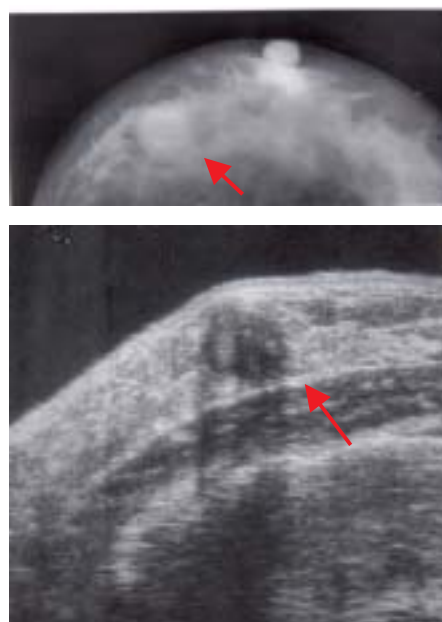


Photo.1 症例 1 上: MMG 下: US

【細胞所見】

弱拡大では、背景に筋上皮と思われる細胞を多数伴い、平面的配列を示す乳管上皮細胞集塊がみられるが、部分的に結合性がかなり緩く、ほつれている。(photo.2)

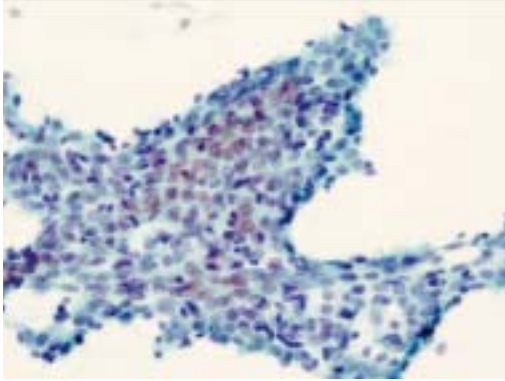
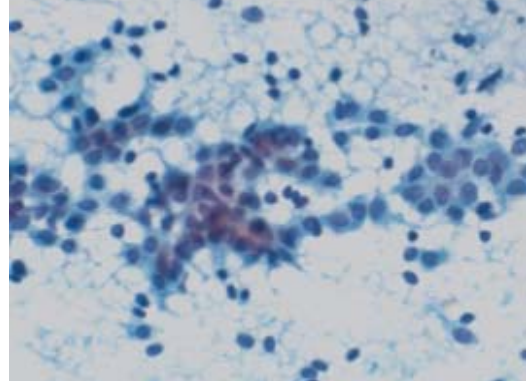


Photo.2 症例 1 pap. 弱拡大



強拡大では、細胞の重積は軽度で、筋上皮細胞との二相性があり、腺腔様構造も認める。核所見は、類円形で軽度の核形不整と大小不同を示し、クロマチンはやや粗雑で、核小体が目立つ。(photo.3.)

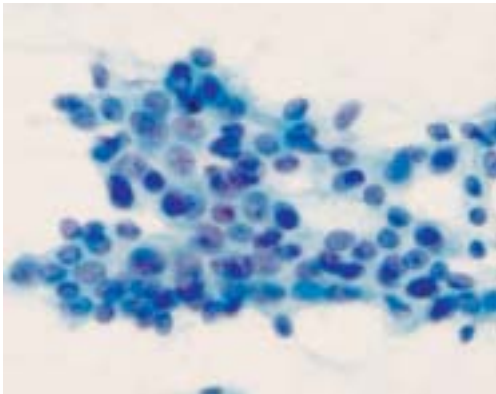
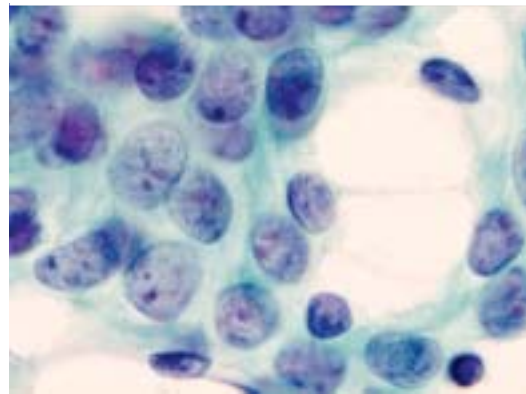


Photo.3 症例 1 pap. 強拡大



一般的な細胞所見からは良悪判定が難しく、判定は鑑別困難となる。

この症例を「組織型推定」から考えると、ポイントは、

1. 集塊は結合性が緩く、バラバラしていて、集塊内に腺腔様構造がある。
2. 細胞は小型で核異型は目立たないが、単調ではない。
3. 背景の散在性細胞。

以上の所見から鑑別すべき腫瘍として、良性では乳腺症型線維腺腫、悪性では硬癌成分を伴う乳頭腺管癌を推定する。

再度、「組織型推定」を念頭において細胞所見を取り直してみる。

【細胞所見：「組織型推定」から】

弱拡大での鑑別点は、集塊のほつれ方である。乳腺症型線維腺腫では、間質細胞との結合が強いため、集塊の辺縁は和紙の引き千切れ様、不整形を示す。(photo.4)鑑別として、乳頭腺管癌では集塊に核の突出が見られ、辺縁は丸みをおびてくる。(photo.5)

強拡大での鑑別点は、核所見が重要である。線維腺腫は、類円形核で大小不同があり、クロマチンは顆粒状で、核小体は小型で複数個見られる。乳頭腺管癌では、核は円形単調で核の切れ込み、くびれなどの核形不整を示す。核小体は小型で1個程度認め、クロマチンは微細顆粒状で増量し、緊満感を示す。(photo.6)

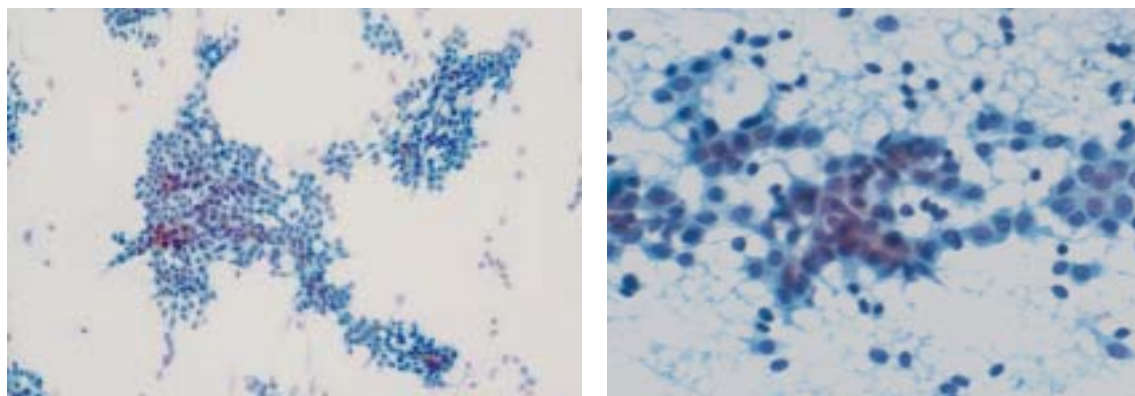


Photo.4 症例 1 乳腺症型線維腺腫
pap. 弱拡大での細胞の出現様式

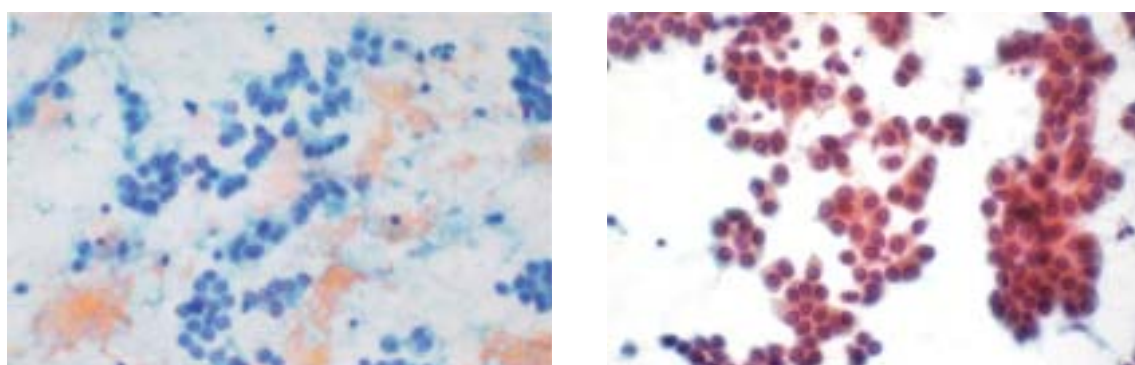


Photo.5 症例 1 との鑑別：乳頭腺管癌
pap. 弱拡大での細胞の出現様式

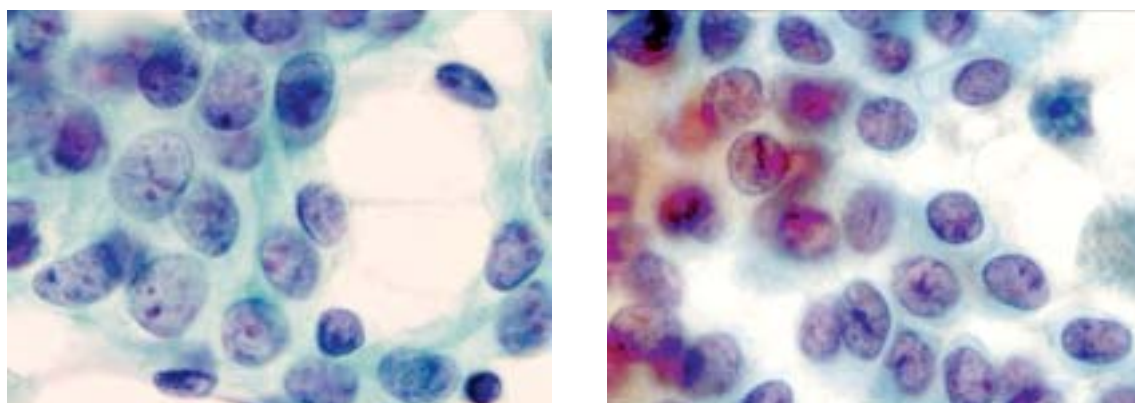


Photo.6 pap. 強拡大での細胞形態
左：症例 1 乳腺症型線維腺腫 右：乳頭腺管癌

背景所見では、散在性細胞に注目する。筋上皮細胞と、乳管上皮との二相性は、線維腺腫を診断する上では、非常に重要である。特に、乳腺症型線維腺腫に見られる背景の散在性細胞は、上皮の増生に由来する乳管上皮と筋上皮細胞、間質増生に由来する線維芽細胞と多彩な像を示す。(photo.7) 一方、乳頭腺

管癌くずれの硬癌での散在性細胞は、腫瘍細胞に由来するため単一の細胞構成となる。

以上の鑑別点から、推定病変は乳腺症型線維腺腫で、良性と判定した。良悪判定を最初に決めようと思うと難しいが、組織型推定を柱に鑑別診断することにより、反って診断が容易となる。

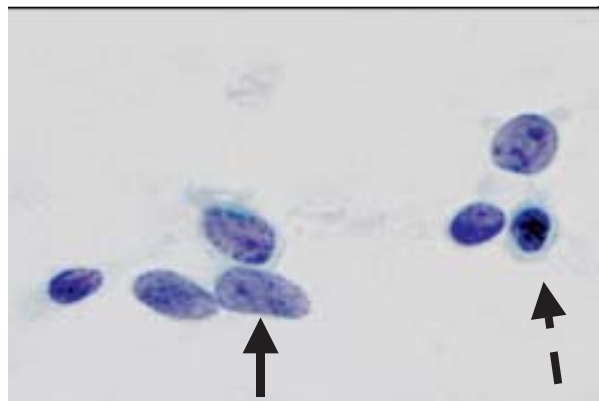
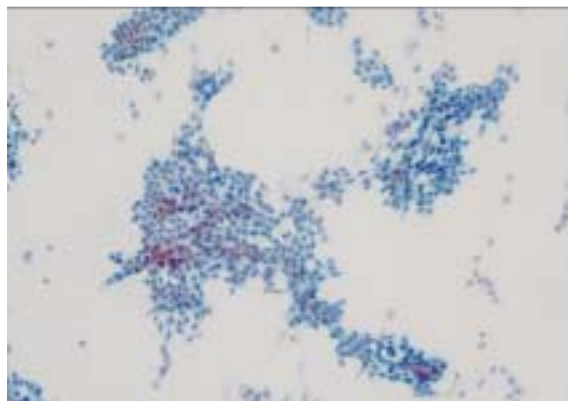


Photo.7 症例 1 背景の双極裸核

- 円形淡明裸核細胞
 紡錘形濃縮 裸核細胞

【組織所見】

組織診断は、Fibroadenoma, mastopathic type で、乳管上皮の増生を示している。(photo.8)

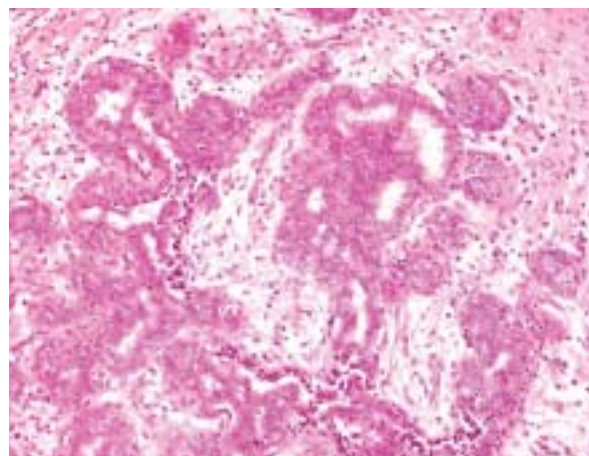


Photo.8 症例 1 HE：乳腺症型線維腺腫

【症例 2】

47 歳、経産婦。左乳房乳輪内側下に硬結を触知する。画像所見では、マンモグラフィーで、中程度萎縮性の乳腺内に辺縁不正、内部が比較的均一な腫瘤様陰影を認める。エコーは、乳房全体にやや低エコーと索状の高エコー像示すが、腫瘤陰影は不明瞭である。(photo.9.)



【細胞所見】

弱拡大では、少数の泡沫細胞を背景に、非常に細胞密度の高い、不規則重積を示す集塊が出現し、重積性も強く極性の乱れを認める。(photo.10)

強拡大では、不規則重積を示す密な集塊で、クロマチンは細顆粒状で核小体が目立つ。詳細に観察すると、背景と集塊の辺縁に筋上皮を少量認める。(photo.11)

以上より、確定出来ないが悪性を疑う。



Photo.9 症例 2 上：MMG 下：US

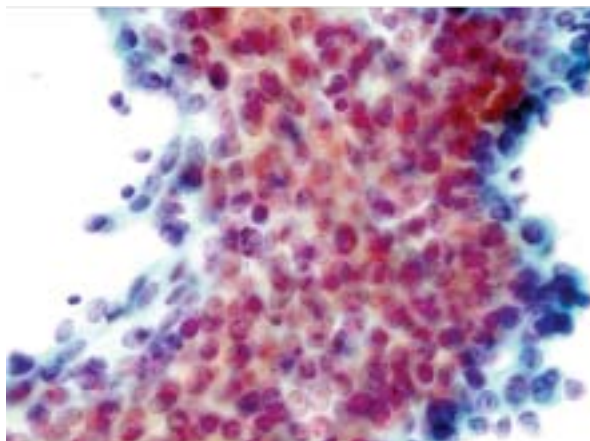
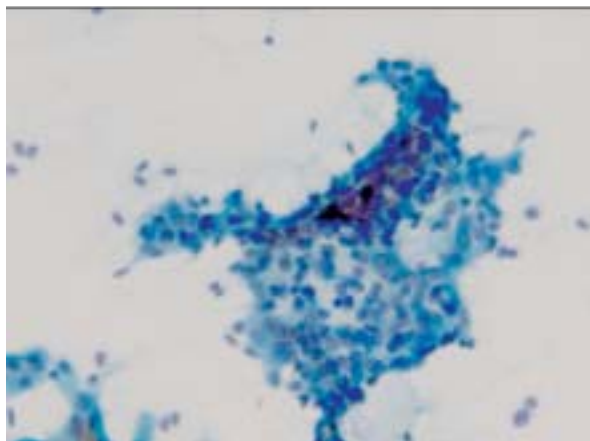


Photo.10 症例2 pap. 弱拡大

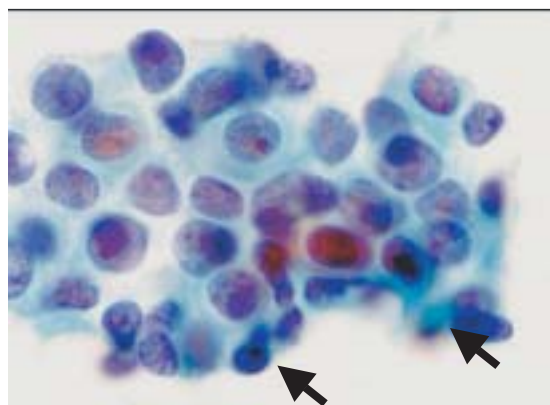
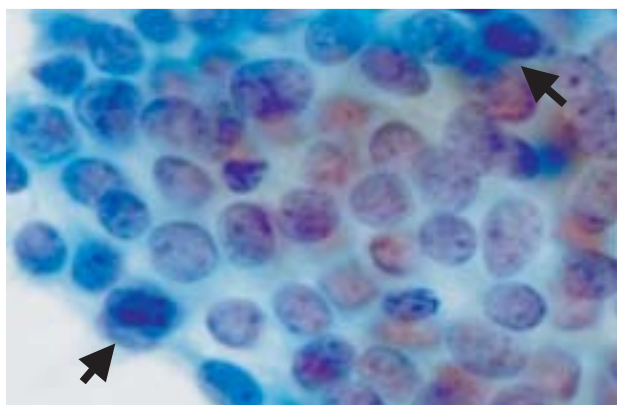


Photo.11 症例2 pap. 強拡大

症例2の「組織型推定」から考えるポイントは、

1. 不規則重積を示す密な細胞集塊。
2. 細胞は小型単調で少数の筋上皮を混在する。
3. 背景の出現細胞。

鑑別すべき腫瘍として、良性ならば、乳腺症または乳腺症型線維腺腫で、悪性ならば小型細胞からなる異型の乏しい高分化乳頭腺管癌となる。

【細胞所見：「組織型推定」から】

弱拡大での鑑別点は、集塊を構成する細胞で、この所見は非常に重要である。乳腺症または乳腺症型線維腺腫は、腺上皮と筋上皮の二相性があるため多彩で、乳頭腺管癌では、腫瘍細胞のみで単調に見える。(photo.12)

強拡大での鑑別点は核所見で、乳腺症または乳腺症型線維腺腫に比べて、乳頭腺管癌の方が重積、核間距離、核長軸の方向性などが規則的・均一である。またN/Cは高く、微細顆粒状クロマチンの増量による核の緊満感

を認める。これが小型細胞からなる異型の乏しい乳頭腺管癌の典型的所見で、大小不同や核形不整がない小型細胞が均一に増殖するのが悪性の根拠となる。良性では大小不同や極性の乱れ、多彩性を認め、一般的な良悪判定基準とは逆の所見を示す。(photo.13)

背景所見として、最初のスライドでは、敢えて示さなかったが、泡沫細胞を多数認める嚢胞性背景で、アポクリン化生細胞のシート状集塊も出現しており、細胞所見+背景所見で乳腺症とする。但し、アポクリン化生細胞があれば、即ち良性とせず、アポクリン化生細胞が単調に出現していたら、アポクリン癌や顆粒細胞腫も鑑別対象とし、組織型推定をするべきである。(photo.14)

以上より、細胞診推定病変は乳腺症で、判定は良性とした。

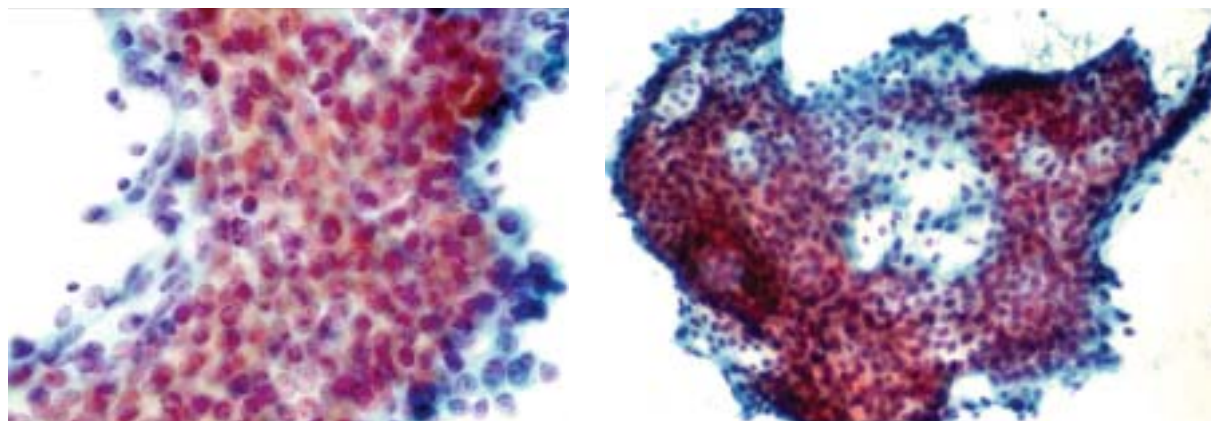


Photo.12 pap. 弱拡大での細胞の出現様式

左：症例 1 乳腺症又は乳腺症型線維腺腫 右：乳頭腺管癌

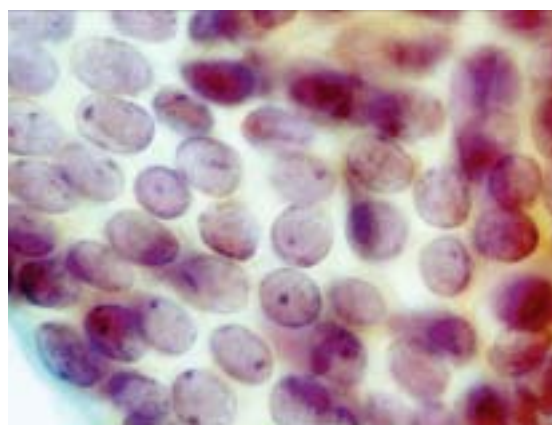
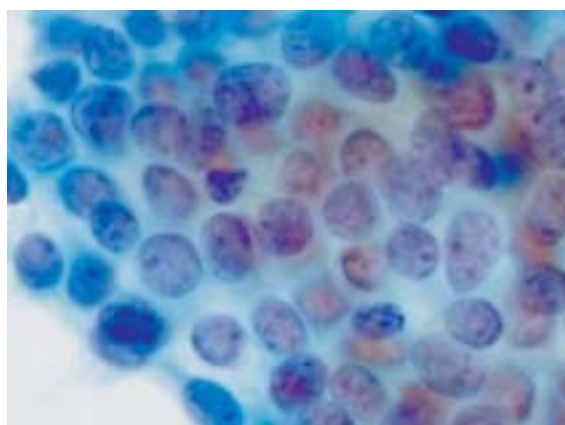


Photo.13 pap. 強拡大での個々の細胞形態

左：症例 2 乳腺症 右：乳頭腺管癌

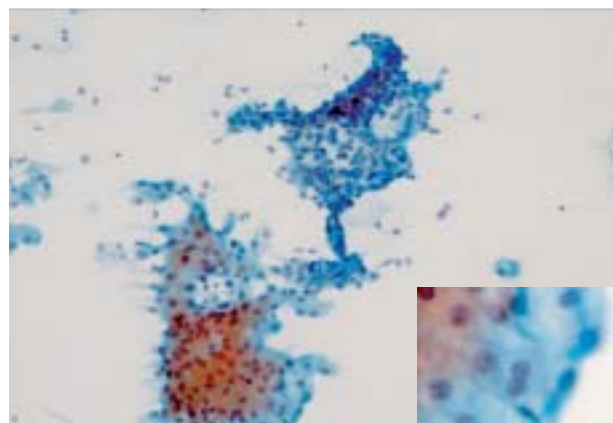
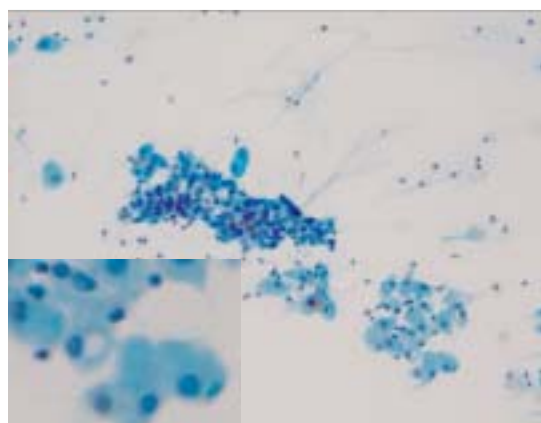


Photo.14 症例 2 背景所見

左：泡沫細胞 右：アボクリン化生細胞

【組織所見】

組織診断は Mastopathy で、多彩な増生形態を示す乳管上皮の乳頭状、充実状胞巣を認める。(photo.15)

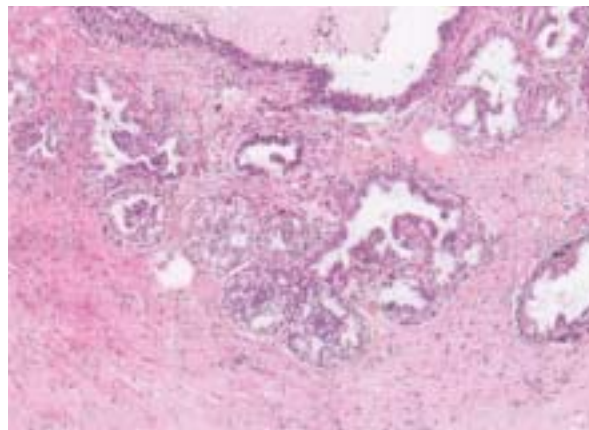


Photo.15 症例 2 HE:乳腺症

【症例 3】

44 歳、未婚。右乳房外側に、2.0cm の腫瘤を触知する。マンモグラフィーで石灰化像を伴う不整形腫瘤陰影を認める。エコーでは不整および平滑な辺縁を有する腫瘤で、内部エコーは不均一、点状の石灰化エコー像を伴う。(photo.16)

【細胞所見】

弱拡大では、集塊はシート状で、一部に軽度重積を認める。細胞は、小型で揃っている。しかし、背景に筋上皮は見られない。(photo.17)

強拡大では、核は小型で大小不同や不整も無く、配列も規則正しく、核小体も小型が目立たない。クロマチンは微細顆粒状で、濃淡もない。(photo.18)

細胞異型は見られないので、判定は良性を考える。

症例 3 の「組織型推定」から考えるポイントは、

1. シート状集塊。
2. 細胞は小型で単調。
3. 背景の筋上皮細胞の有無。

鑑別すべき腫瘍は、悪性ならば小型細胞からなる異型の乏しい高分化乳頭腺管癌、良性ならば、線維腺腫である。

【細胞所見：「組織型推定」から】

弱拡大では、この症例でも細胞の出現様式の単一性が鑑別ポイントとして挙げられる。症例 2 と同様で、線維腺腫は、腺上皮と筋上



Photo.16 症例 3 上：MMG 下：US

皮の混在（二相性）を示し多彩であり、高分化乳頭腺管癌は、単一、単調である。

(photo.19)

強拡大での個々の細胞形態を、良性の線維腺腫と比較しながら鑑別点を示す。

鑑別点① 核所見：乳頭腺管癌との鑑別は、症例 2 で述べたのと同様の所見である。

(photo.20)

鑑別点② 腺腔：集塊内の腺腔は、乳頭腺管癌では腺腔面に対して核配列に極性がある真の腺腔形成を示している。線維腺腫で見られるのは、形や大きさが不揃いで、核配列に極性がない偽腺腔である。

(photo.21、22)

鑑別点③ 集塊内の筋上皮（形と量）：乳頭腺管癌の非浸潤部では、紡錘形、濃染核の筋上皮が集塊を縁取るようにごく少数認められるが、線維腺腫では、円形核で小型核小体を認めるものが多数見られる。（photo.23）
一般的な悪性の判定基準を満たさない細

胞でも、組織型推定をすることにより診断を導くことが出来る。従って細胞診断は異型の乏しい高分化乳頭腺管癌で、良悪判定は悪性とした。

組織診断は、小型円形で均一な腫瘍細胞が規則的な配列で増殖を示す Papillotubular carcinoma であった。（photo.24）

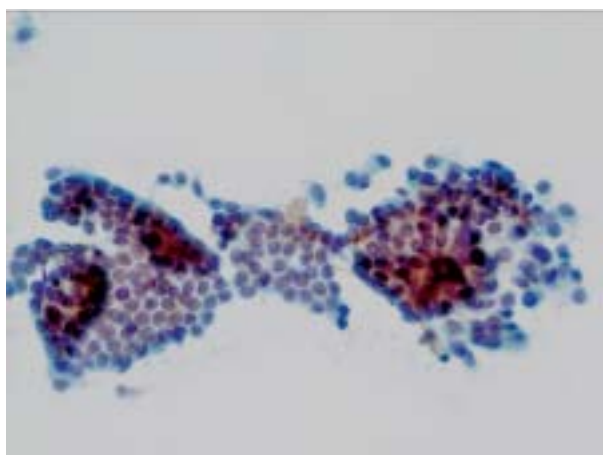


Photo.17 症例 3 pap. 弱拡大

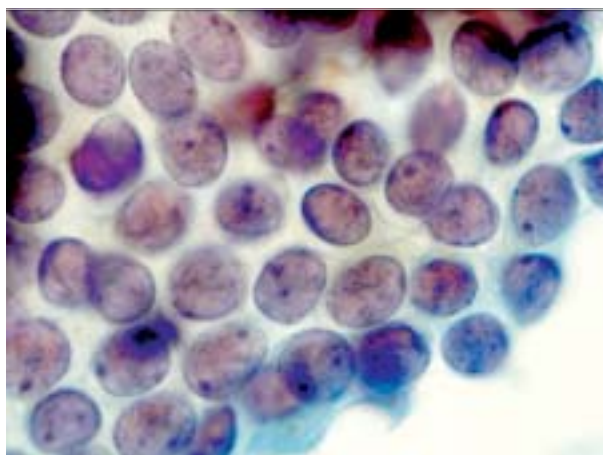
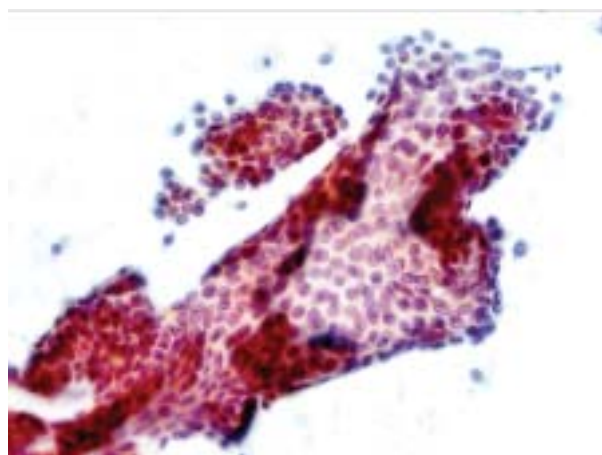


Photo.18 症例 3 pap. 強拡大

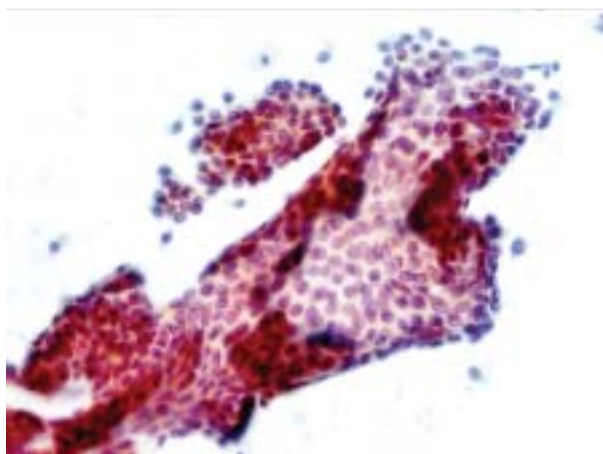
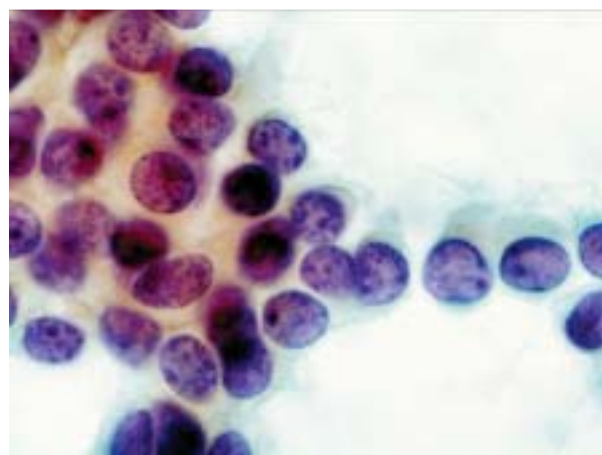
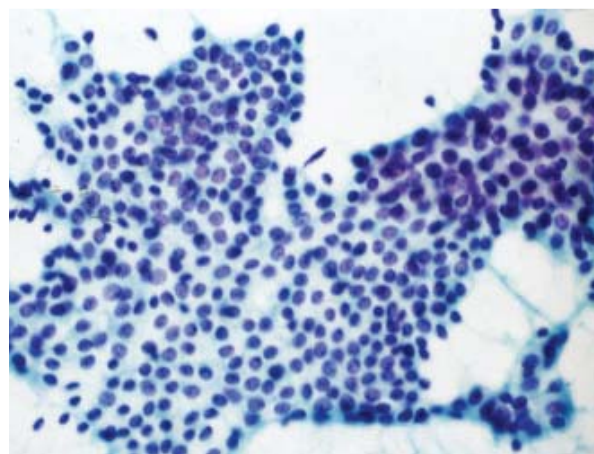


Photo.19 pap. 弱拡大での細胞の出現様式

左：症例 3 高分化乳頭腺管癌 右：線維腺腫



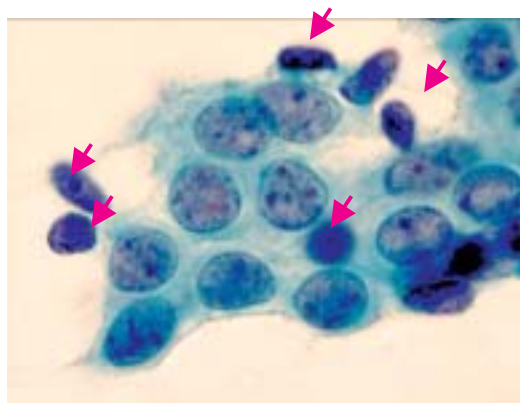
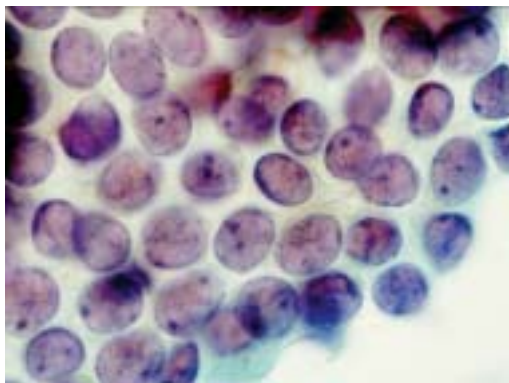


Photo.20 pap. 強拡大での個々の細胞形態
 左：症例 3 高分化乳頭腺管癌
 右：線維腺腫 → 筋上皮細胞

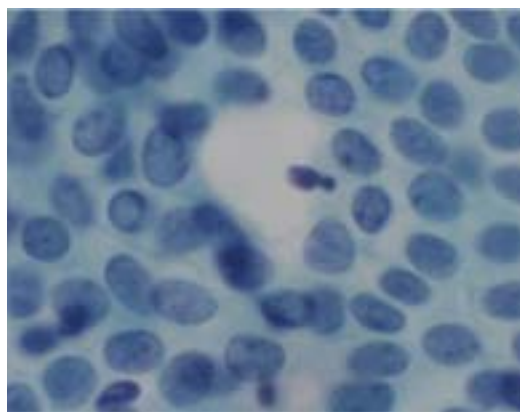
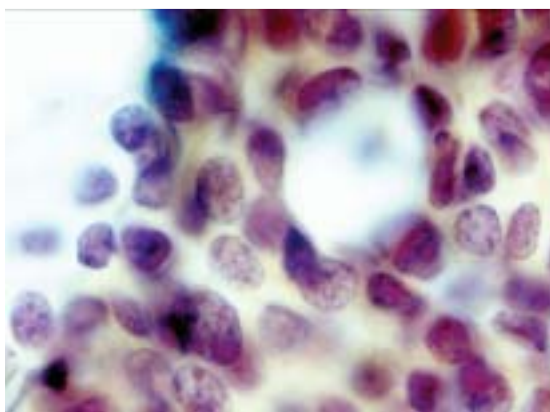


Photo.21 pap. 強拡大,腺腔構造
 左：症例 3 高分化乳頭腺管癌:真の腺腔
 右：線維腺腫：偽腺腔

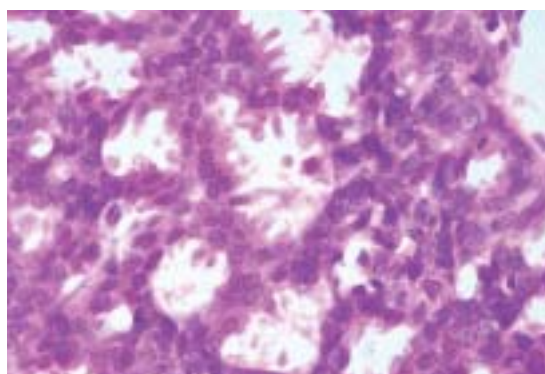
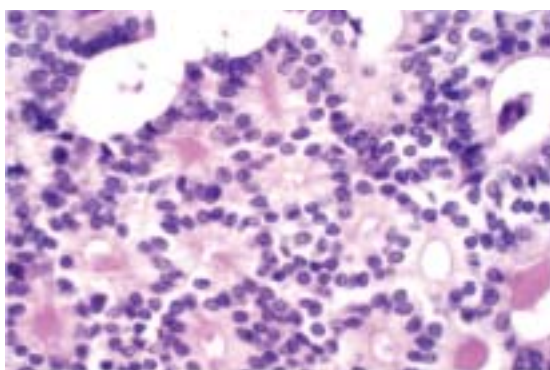


Photo.22 H.E 腺腔の比較
 左：症例 3 高分化乳頭腺管癌:篩状構造
 右：線維腺腫：偽腺腔

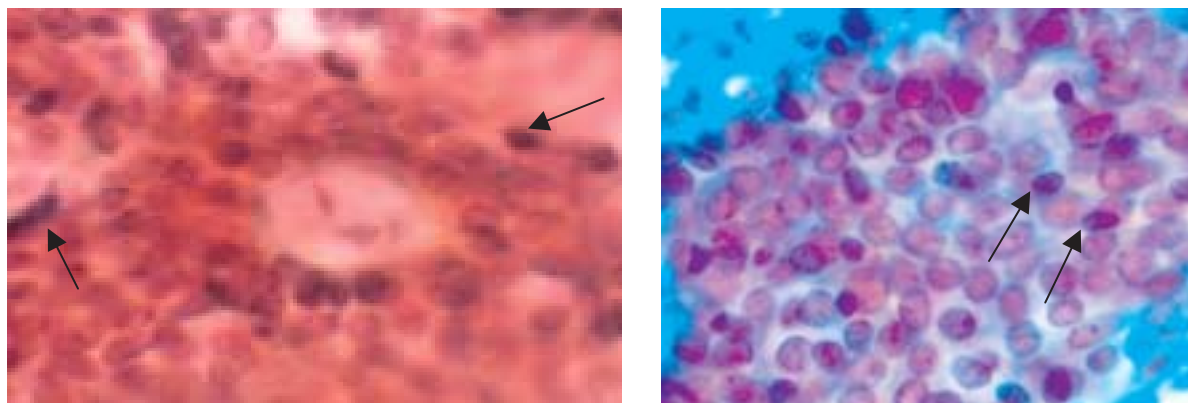



Photo.23 pap. 強拡大,筋上皮の比較

左：症例 3 高分化乳頭腺管癌 右：線維腺腫

 筋上皮細胞

Phpto.24 HE：高分化乳頭腺管癌

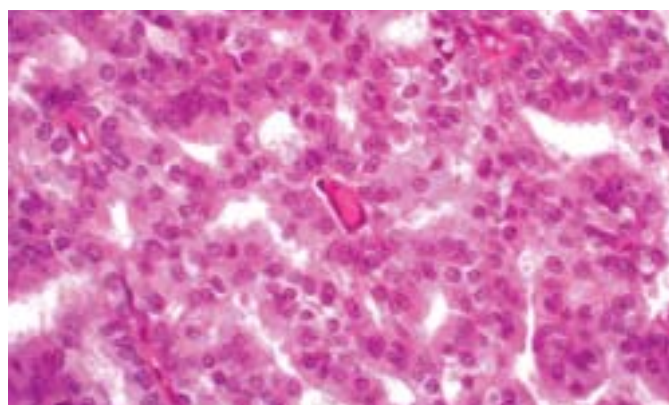


Table.1. 良悪性を鑑別すべき腫瘍

 良性 vs 悪性

1.乳管内乳頭腫 vs 乳頭腺管癌

2.乳腺症型線維腺腫 vs 乳頭腺管癌、硬癌

3.乳腺症、乳管上皮増生 vs 乳頭腺管癌

4.硬化性腺症 vs 硬癌

5.乳管内乳頭腫症 vs 乳頭腺管癌

6.葉状腫瘍 vs 肉腫

Table. 2 乳腺細胞診で overdiagnosis/underdiagnosis にならないために！

- 第1印象で、良悪を決めない。
- 細胞集塊の出現様式に着目する。
- 細胞集塊の形態に対応する病変を推定する。
- 推定病変から、それぞれの細胞の特徴で鑑別診断する。
- 乳腺病変は各論で攻めるのが秘訣。

- 何故？
- 個々の細胞に、目を奪われてしまうと一般的な判定基準で、良悪を決めてしまいがち。
- 細胞集塊の形態は組織像を反映しているので、組織型の推定が可能。
- 乳腺は組織型が複雑なので、いろいろな組織型の存在を認識する。
- 診断の難しい病変は限られている。鑑別対象も決まっている。
→それぞれの病変の特徴から攻める。

【考察】

乳腺細胞診では、小型で核異型に乏しい癌が少なからず存在するため、過少診断（underdiagnosis）に陥ったり、逆に良性疾患でもしばしば異型や多彩性を示す細胞が見られるため、これを悪性病変として過剰診断（overdiagnosis）することもあり、一般的な良悪判定基準では診断を誤る場合がある。このような場合は、細胞所見から鑑別すべきいくつかの組織型を挙げて、細胞像がどの組織型に合うかを見ていく事が重要である。鑑別すべき良悪性の腫瘍を表に示す。（表1）

また、組織型推定をしていく上での重要ポイントをまとめた。（表2）

【結語】

乳腺細胞診で underdiagnosis / overdiagnosis に陥らないためには、細胞像の特徴を組織像と対比し、疾患を構成する組織像を推定することが、鑑別診断および良悪判定に有用であった。

文献

- 1) 土屋眞一：カラーアトラス乳腺細胞診. 医療科学社、2000
- 2) 外野正巳 他：乳癌の細胞診. 金原出版、1990
- 3) 長村義之 他：乳腺生検診断-進め方・考え方. 文光堂、1997
- 4) 日本乳癌学会編：乳腺における細胞診および針生検の報告様式ガイドライン. 金原出版、2003
- 5) 市原周：乳腺病理学. 名古屋大学出版、2000
- 6) 土屋眞一他：特集・陽性（悪性）にとられやすい乳腺の良性疾患. 日本臨床細胞学会誌 42(2)143-174, 2003